

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА НАРЛАПРЕВИР ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП) У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И ПРИ РЕЦИДИВЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.А. Гусев¹, А.В. Рудакова^{2,3}, А.Н. Усков², Л.Н. Коновалова², Ю.В. Лобзин^{2,4}

¹ Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of narlaprevir in the chronic hepatitis C (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers

D.A. Gusev¹, A.V. Rudakova^{2,3}, A.N. Uskov², L.N. Kononova², Yu.V. Lobzin^{2,4}

¹ Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В терапии хронического гепатита С (ХГС) активно применяются ингибиторы протеазы (ИП).

Цель: оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы. Анализ эффективности затрат на симепревир и нарлапревир проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. Предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревир, при отсутствии УВО через 12 недель, и прекращение терапии симепревиrom при отсутствии УВО через 4 недели. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС. Затраты на прочие противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2016 г.

Результаты. В базовом варианте затраты на противовирусные препараты при назначении в качестве терапии первой линии нарлапревира ниже по сравнению с симепревиrom на 37,3 % (542,0 и 864,6 тыс. руб. соответственно), а затраты в расчете на пациента с УВО 24 — на 34,5 %. У пациентов после рецидива снижение объема затрат на противовирусные препараты составит при терапии нарлапревиrom по сравнению с симепревиrom 22,8 % (542,0 и 702,5 тыс. руб. соответственно), а затраты на пациента с УВО 24 снизятся при этом на 41,3 %.

Анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных результатов.

Abstract

In the treatment of chronic hepatitis C (CHC) protease inhibitors (PI) are actively used. The aim of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of narlaprevir and simeprevir in the CHC (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers.

Material and methods. Analysis of the cost-effectiveness of simeprevir and narlaprevir was conducted from the perspective of the health care system based on QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE and PIONEER clinical trials. The relative risk of achieving SVR 24 compared to the peg-INF + RBV therapy was used in the model.

Treatment discontinuation in patients receiving narlaprevir assumed in the absence of a SVR after 12 weeks and in patients receiving simeprevir in the SVR absence after 4 weeks.

The cost of narlaprevir was calculated on the basis of estimated registration price in case of EDL inclusion, including VAT. Costs of other antiviral drugs were in line with the results of 2016 average auctions prices.

Results. In the base case prices on antiviral drugs with narlaprevir as therapy are lower compared with simeprevir by 37,3 % (542,0 and 864,6 thousand rub, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 34,5 %. In patients after relapse costs on antiviral drugs with narlaprevir as first-line therapy will decrease compared with simeprevir by 22,8 % (542,0 and 702,5 thousand rub, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 41,3 %.

The sensitivity analysis demonstrated a high reliability of obtained results.

Conclusions. With comparable clinical efficacy and tolerability of narlaprevir and simeprevir both in treatment-naïve patients and patients with relapse after therapy, which included pegylated interferon and ribavirin, narlaprevir reduces the burden on the budget.

Выводы. При сопоставимой клинической эффективности и переносимости нарлапревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, нарлапревир позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет и увеличить доступность терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, наивные пациенты, рецидив, симепревир, нарлапревир, эффективность затрат.

Введение

В качестве терапии первой линии хронического гепатита С (ХГС) и при рецидиве заболевания в настоящее время рекомендовано использование терапии, включающей препараты прямого противовирусного действия [1]. В частности, рекомендованы схемы, включающие ингибиторы протеазы, пегилированный интерферон (Пег-ИФ) и рибавирин (РБВ). Ингибиторы протеазы первой волны характеризуются низким генетическим барьером резистентности и эффективностью только в отношении вируса гепатита С (ВГС) 1 генотипа. Ингибиторы протеазы второй волны имеют более высокий барьер резистентности, более высокую активность в отношении ВГС различных генотипов, за исключением генотипа 3, более простые схемы дозирования и улучшенный профиль безопасности [2]. К числу ингибиторов протеазы второй волны относятся зарегистрированные в РФ симепревир (СПВ) и нарлапревир (НПВ), назначаемый в комбинации с ритонавиром.

Эффективность симепревира у наивных пациентов оценивалась в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2, у пациентов после рецидива ХГС — в исследовании ASPIRE [3–5]. Эффективность нарлапревира у аналогичных групп пациентов оценивалась в масштабном международном исследовании PIONEER с двойным слепым контролем [6].

Эффективность симепревира и нарлапревира при терапии ХГС представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что эффективность симепревира и нарлапревира сопоставима как у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, так и у пациентов с рецидивом после двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ.

Key words: chronic hepatitis C, naive patients, relapse, simeprevir, narlaprevir, cost-effectiveness.

Добавление как симепревира, так и нарлапревира к двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности. Так, частота отмены терапии вследствие побочных эффектов в исследованиях QUEST-1, QUEST-2 и ASPIRE составила 3% vs 3%; 1,6% vs 0,7%, 5% vs 2% в группах ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ и ПЕГ-ИФ + РБВ соответственно, а в исследовании PIONEER частота отмены терапии вследствие побочных эффектов составила 3,2% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ и 6,5% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир [3–6].

Затраты на терапию, включающую противовирусные препараты прямого действия, весьма значительны. В связи с этим при принятии решения об их применении в клинической практике необходимо оценивать не только клиническую эффективность и переносимость схем лечения, но и фармакоэкономические аспекты их применения. Проведенные ранее исследования показали, что современная противовирусная терапия первой линии (ВГС 1 генотип), включающая ингибиторы протеазы, может обеспечивать не только достижение клинического эффекта у большего количества пациентов по сравнению с ранее применявшимися режимами, но и экономию затрат [7].

Цель исследования — оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы

Анализ эффективности затрат на симепревир и нарлапревир проводили с позиции системы здра-

Таблица 1

Эффективность ингибиторов протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип) (УВО 24, %)

Пациенты	Симепревир (QUEST-1; QUEST-2; ASPIRE) [3-5]			Нарлапревир (PIONEER) [6]		
	ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ vs ПЕГ-ИФ + РБВ)	ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир vs ПЕГ-ИФ + РБВ)
Наивные пациенты	81	50	1,62	88	57	1,54
Рецидив ХГС	85	37	2,30	88	29	3,03

воохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER [3–6]. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. При расчете использовали средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследовании PIONEER у наивных пациентов (57%) и средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследовании PIONEER у пациентов с рецидивом – 29% [6].

Длительность терапии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ у всех пациентов, в соответствии с дизайном исследования PIONEER, составила при расчете 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревир, при отсутствии УВО через 12 недель терапии.

Длительность терапии СПВ + Пег-ИФ + РБВ составляла у всех пациентов 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали, что в соответствии с инструкцией по применению симепревира терапию прекращают при отсутствии УВО через 4 недели.

В связи с сопоставимым профилем безопасности препаратов учитывались только затраты на противовирусные препараты, затраты на коррекцию нежелательных эффектов терапии, лабораторные исследования и мониторинг не учитывались.

Затраты на противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2016 г. (www.zakupki.gov.ru): симепревир (Совриад) капс. 150 мг № 28 – 230 569,69 руб., Пег-ИФ альфа 2а (Пегасис) 180 мкг/мл шприц-тюбик 0,5 мл № 1 – 8805,86 руб., рибавирин таб. 200 мг № 20 – 319,67 руб., ритонавир (Норвир) 100 мг № 84 – 7350,00 руб. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС – 100 мг № 56 – 107 800 руб. (цена регистрации – 98 тыс. руб.)

Результаты и обсуждение

Результаты оценки представлены в таблице 2.

Очевидно, что тройная терапия с нарлапревиром, назначаемая в первой линии, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости экономически существенно более выгодна, чем вариант с назначением в первой линии симепревира. При этом нагрузка на бюджет при назначении в качестве терапии первой линии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ снизится по сравнению с СПВ + Пег-ИФ + РБВ на 37,3%, а затраты в расчете на пациента с УВО 24 – на 34,5%.

У пациентов после рецидива снижение нагрузки на бюджет составит при терапии нарлапревиром по сравнению с симепревиром 22,8%, а затраты на пациента с УВО 24 будут ниже на 41,3%.

При анализе чувствительности оценивали влияние на показатель эффективности затрат изменения цены симепревира в реальных пределах (165,0 тыс. руб. – 370,0 тыс. руб. за упаковку), а цены нарлапревира – на 25% по сравнению с базовым вариантом. Анализ показал, что при любом соотношении цен препаратов в указанных пределах терапия нарлапревиром является экономически более эффективной по сравнению с симепревиром.

Заключение

Таким образом, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости нарлапревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, нарлапревир позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет и увеличить доступность терапии.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199–236.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.
3. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-na-

Таблица 2

Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип)

Параметры	СПВ + Пег-ИФ + РБВ		НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ	
	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ
Затраты на терапию, тыс. руб.	864,6	702,5	542,0	542,0
УВО 24, %	92	67	88	88
Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО 24	939,8	1048,5	615,9	615,9

ive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet* 2014; 384 (9941): 414-26.

4. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2014; 384: 403-13.

5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.

6. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы наларпревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) / И.Г. Бакулин, Д.Т. Абдурахманов, П.О. Богомолов // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016. — С. 21.

7. Рудакова, А.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип): затраты и эффективность / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — № 7 (1). — С. 91–98.

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology* 2015; 63: 199–236.

2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2013; 1(6): 191-208.

3. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet* 2014; 384 (9941): 414-26.

4. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2014; 384:403-13.

5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.

6. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritel'nye rezul'taty is-sledovaniya 3 fazy novogo otechestvennogo ingibitora proteazy nalarprevira u per-vichnyh i ranee lechennyh bol'nyh hronicheskim gepatitom S 1 genotipa (issledovaniye PIONEER) // Sbornik tezisov 42-oj nauchnoj sessii CNIIG «Principy dokaza-tel'noj mediciny v klinicheskuyu praktiku», 02-03.03.2016, str.21.

7. Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Lobzin Ju.V. Protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S (1 genotip): zatraty i jeffektivnost' // *Zhurnal infektologii* 2015; 7 (1): 91-98.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Коновалова Любовь Николаевна — заведующая отделом организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail: stepanova-work@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru